

引用格式:林谔轩,路伯庭,乐园. 光热疗用 GO-MoS₂ 纳米载体的构建及应用[J]. 北京化工大学学报(自然科学版), 2019, 46(3): 35-42.

LIN SuXuan, LU BoTing, LE Yuan. Construction and application of graphene oxide-MoS₂ as a nanocarrier for photothermal therapy[J]. Journal of Beijing University of Chemical Technology (Natural Science), 2019, 46(3): 35-42.

光热疗用 GO-MoS₂ 纳米载体的构建及应用

林谔轩 路伯庭 乐 园*

(北京化工大学 化学工程学院 有机无机复合材料国家重点实验室, 北京 100029)

摘 要: 采用水热法在氧化石墨烯(GO)表面生长 MoS₂ 纳米片并枝接聚乙二醇(PEG)以改善其生物相容性。通过傅立叶变换红外光谱、透射电子显微镜等手段对 GO-MoS₂ 复合材料进行表征,利用酶标仪、荧光共聚焦显微镜等对复合物及载药复合物的细胞毒性及细胞摄取进行了探究。结果表明,所制备的纳米复合材料相比于 GO 表现出更高的药物负载率和释放率,以及显著的光热转换性能,具有应用于光热疗法的潜力。

关键词: 氧化石墨烯; GO-MoS₂; 光热疗法; 纳米载体

中图分类号: O614.61 **DOI:** 10.13543/j.bhxbzr.2019.03.006

引 言

癌症是一类重大且难治愈的疾病,从统计数据^[1-3]来看,2008年全球范围内的新增癌症病例数约为1270万,死亡病例数约为760万;2011年全球范围内的新增癌症病例数约为1410万,死亡病例数约为820万;2018年全球范围内的新增癌症病例数约为1810万,死亡病例数约为960万。目前,癌症的治疗手段主要为手术、化疗和放疗,而这些治疗手段都存在着诸如创伤大、没有选择性地杀死肿瘤细胞及较大的毒副作用等^[4]各种问题。因此,光热疗法作为一种切实有效的低风险肿瘤治疗技术,具有良好的发展前景。

光热疗法是通过特定波长的近红外光照射具有光热转换特性的材料,将光能转化为热能,使该区域温度升高到42℃以上以杀死肿瘤细胞的一种实验性疗法^[5]。光热疗法目前仍处于研发阶段,距离实际应用还有一定距离,但其副作用较小、效率高。目前用于光热疗法的主要研究材料可分为4类,即贵金属纳米颗粒(Au、Ag)^[6-8]、碳纳米材料(石墨烯、

碳纳米管)^[9-12]、金属和非金属化合物(CuS、MoS₂)^[13-15]和有机染料(ICG、Ce6)^[16-20]。其中,氧化石墨烯(GO)^[9,12,21]和 MoS₂ 单体^[22-24]在光热治疗的研究中均获得了令人振奋的成果。Yang等^[5]采用氨基聚乙二醇修饰纳米氧化石墨烯片(NGS),并将近红外荧光染料Cy7负载到其表面得到NGS-PEG-Cy7,随后将2 mg/mL该复合物注射到小鼠体表的4T1肿瘤细胞内,在808 nm近红外光(2.0 W/cm²)的照射下,肿瘤组织局部温度可达50℃左右。Wang等^[24]通过在 MoS₂ 纳米片表面枝接聚乙二醇400(PEG400)制备得到一种具有光热特性的复合物 MoS₂-PEG,0.25 mg/mL的 MoS₂-PEG受808 nm近红外光(1.0 W/cm²)照射5 min后肿瘤细胞存活率下降到30%左右。

本文提出将 MoS₂ 和 GO 两种光热转换材料进行复合以期两者在光热治疗中表现出协同作用。采用水热法制备 GO-MoS₂,并通过 PEG 表面修饰得到 GO-MoS₂-PEG 纳米复合材料载体。考察了该纳米复合材料载体对盐酸阿霉素(DOX)的负载和释放能力,在808 nm近红外光(2.0 W/cm²)下的光热性能,以及对肿瘤细胞的光热治疗效果和肿瘤细胞对药物的摄取作用。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

GO 溶胶(质量分数1%),1-(3-二甲氨基丙基)-3-

收稿日期: 2018-05-28

基金项目: 国家重大基础研究计划(2015CB932100)

第一作者: 男,1993年生,硕士生

* 通信联系人

E-mail: leyuan@mail.buct.edu.cn

乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC, $\geq 97\%$),阿拉丁试剂(上海)有限公司;九水合硫化钠($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, $\geq 98\%$),天津市光复精细化工研究所;盐酸(质量分数 37%),NaOH(分析纯),磷酸氢二钠(分析纯),磷酸二氢钠(分析纯),北京化工厂;四水合钼酸铵($(\text{NH}_4)_6\text{Mo}_7\text{O}_{24} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $\geq 99\%$),L-半胱氨酸($\geq 98.5\%$),国药集团化学试剂有限公司;6arm-PEG_{15k}-NH₂($M_w = 15\,000$),北京键凯科技股份有限公司;盐酸阿霉素(DOX, $\geq 99\%$),北京华奉联博科技有限公司;细胞活性检测试剂盒(CCK-8),4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI, $\geq 98\%$),西格玛奥德里奇(上海)贸易有限公司;双抗,胎牛血清,DMEM 培养基,Trypsin(胰消化酶),Hela 细胞,北京协和细胞资源中心。

H-800 型透射电子显微镜,日本 Hitachi;Vertex 70 傅立叶红外光谱仪,德国 Bruker;UV-2600 紫外可见分光光度计,日本 Shimadzu;FC 多功能酶标仪,美国 Thermo Fisher Scientific;Ti-U 荧光共聚焦显微镜,日本 Nikon。

1.2 制备方法

1.2.1 GO-MoS₂ 复合物

称取 0.2648 g 四水合钼酸铵和 1.152 g 九水合硫化钠,分别溶解在 25 mL 水中并超声 30 min;取 2.5 mL GO 溶胶,加入去离子水 100 mL,超声 30 min 使其分散均匀。将钼酸铵溶液缓慢加入至 GO 分散液中,搅拌 30 min (200 r/min) 后转移到三口烧瓶中,缓慢加入硫化钠溶液。然后将体系置于 40 ℃ 水浴中,逐滴加入 10 mL 5 mol/L 的盐酸,搅拌反应 1 h。反应结束后加入 2 g L-半胱氨酸,调节 pH 到 4.5 后将反应液倒入水热釜中,放入烘箱进行反应(200 ℃, 24 h)。待反应结束冷却后,离心洗涤数次(每次 5 min,分别用乙醇和去离子水洗),收集样品。

取标定好浓度的 GO-MoS₂ 分散系 25 mL,超声 10 min 后加入 1.8 g NaOH,55 ℃ 下水浴反应 4 h。反应结束后用 HCl 调节体系 pH 至 1 左右。将产物离心洗涤数次,直至上清液的 pH 接近中性,收集样品,干燥后保存备用。

1.2.2 GO-MoS₂-PEG 复合物

取 5 mg 1.2.1 节制备的 GO-MoS₂,使其充分分散于 5 mL 去离子水中,加入 25 mg 的 6arm-PEG_{15k}-NH₂,超声 15 min 后加入 5 mg EDC,超声 30 min,再次加入 5 mg EDC,超声 20 min 后搅拌过夜(约 200 r/min)。然后将反应液转移到 100 kDa 超滤管中,于 3500 r/min

下离心数次,加少量去离子水收集,得到 PEG 修饰的 GO-MoS₂ 复合物(GO-MoS₂-PEG),并储存于 4 ℃ 下。

1.3 药物的负载和释放

移取 2 mL 0.2 mg/mL 的 GO-MoS₂-PEG 到 5 个 20 mL 螺口瓶中,分别加入 0.1、0.2、0.5、0.8 和 1.0 mg/mL 的 DOX 溶液,共进行 3 组实验(pH 分别为 5.5、7.0 和 8.0),避光搅拌过夜。反应结束后,采用 pH 8.0 的磷酸盐缓冲液(PBS)对样品进行离心洗涤数次,收集超滤液以计算 DOX 负载率并加少量水收集产品,得到载有 DOX 的 GO-MoS₂-PEG(DOX-GO-MoS₂-PEG)。

将 30 mL pH 分别为 7.4 和 5.0 的缓冲液置于两个烧杯中,加入等量的载药复合物。避光搅拌(200 r/min),定时取样采用紫外可见分光光度计测定 490 nm 下的吸光度值,然后根据标准曲线计算 DOX 的释放率。

1.4 细胞毒性测试

采用 CCK-8 测定样品的毒性,选用的癌细胞为 Hela 细胞。分别配制不同浓度的 GO-MoS₂-PEG 溶液。将 1 mL 双抗和 20 mL 胎牛血清加入到 180 mL 高糖(DMEM)培养基中。将 1 mL 融化的 Hela 冻存液加入到细胞培养盒中并加入 20 mL 配好的培养基,混匀后将培养盒放入 37 ℃ 培养箱(5% CO₂)中培养 6 h,更换培养基(在光学显微镜下观测细胞生长到铺满视野范围的 70% 左右时可以进行后续的实验)。吸出培养基,加入 2 mL 胰消化酶,使其与细胞充分接触,放回培养箱中消化 10 min,待细胞全部脱落。加入 20 mL 培养基,将消化后的细胞等分为 2 份:一份用于细胞毒性实验;一份进行传代培养。将细胞液加入到 96 孔板中,每孔 100 μL (细胞数约为 10000/孔)。然后将 96 孔板放到 37 ℃ 下恒温培养 24 h。将 20 μL 不同浓度的 GO-MoS₂-PEG 溶液和载药复合物加入孔中(3 孔为一组)并标号(其中 3 个孔分别加入 20 μL PBS 作为对照),继续恒温培养 6 h。对相应的孔施加 808 nm 激光(5 min, 2 W/cm²)辐照,照射完毕后继续培养 24 h。每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,继续培养 1 h。使用酶标仪测定 570 nm 处各孔的吸光度值,根据式(1)计算细胞存活率 S 。

$$S = A_e / A_0 \times 100\% \quad (1)$$

式中, A_e 为实验组吸光度值, A_0 为空白组吸光度值。

1.5 细胞摄取

将细胞液加入至 8 孔板中(细胞数约为 7 500/孔),每孔 200 μL ,之后将 8 孔板放入恒温培养箱中培养 12 h。将 40 μL 不同浓度的 DOX 和载药复合物(DOX-GO-MoS₂-PEG)加入孔中,继续恒温培养 24 h。而后进行细胞染色,先吸出孔板中的液体,用 PBS 清洗细胞 3 次(每孔 200 μL ,加入 PBS 后停留 1 min 吸出);然后使用多聚甲醛固定细胞(每孔 200 μL ,室温下固定 10 min);吸出孔板中的溶液,并再次用 PBS 清洗 3 次(每孔 200 μL ,加入 PBS 后停留 5 min 吸出);使用 DAPI 进行染色(每孔 100 μL),在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 8 min。移去孔板中的溶液并用 PBS 冲洗 3 次(每孔 200 μL ,每次停留 5 min),最后再次加入 PBS(每孔 100 μL)。将孔板置于荧光共聚焦显微镜下进行观测。

2 结果与讨论

2.1 GO-MoS₂-PEG 的表征结果

图 1 (a) 和 (b) 分别为 GO-MoS₂ 经 6arm-PEG_{15k}-NH₂ 修饰前后的 TEM 图。石墨烯类材料是典型的二维片层结构,从图 1(a)中可以看到片层结构的存在,尺寸为 1~2 μm ,在片层结构上存在柳叶状的 MoS₂ 纳米片,尺寸为 30~50 nm。从图 1(b)中可以看到,片层结构的尺寸明显减小,为 500 nm 左右,这是由于 PEG 修饰过程中的超声操作所致^[21]。

图 2 为 GO-MoS₂ 经 6arm-PEG_{15k}-NH₂ 修饰前后的红外谱图。样品经过多次离心洗涤,游离的 PEG 已被除去。2 840~2 960 cm^{-1} 处出现的 CH₂ 伸缩振动峰说明 PEG 已成功枝接到 GO-MoS₂ 上。GO-MoS₂ 在 1 223 cm^{-1} 处存在羧酸的 O-H 产生的吸收峰,而由于 6arm-PEG_{15k}-NH₂ 中的-NH₂ 与 GO 中的-COOH 反应生成了酰胺键(-NH-CO-),在 GO-MoS₂-PEG 中可以看到 1 223 cm^{-1} 处的吸收峰减弱,1 456 cm^{-1} 和 1 350 cm^{-1} 处出现了酰胺键的峰,也说明了 PEG 成功枝接到 GO-MoS₂ 上^[12]。

通过 XPS(图 3)分析了样品的表面元素组成,发现样品中存在 O、C、Mo、S 4 种主要元素。MoS₂ 中 Mo 的 3d_{5/2} 和 3d_{3/2} 峰分别位于结合能 228.05 eV 和 232.05 eV 处,S2s 的峰位于结合能 226.55 eV 处。而 MoO₃ 中 Mo 的 3d_{3/2} 的峰位于结合能 235.30 eV 处。可以看出,Mo⁴⁺ 的结合能峰远远强于 Mo⁶⁺ 的结合能峰,说明样品中的 Mo 主要以 MoS₂ 的形式存

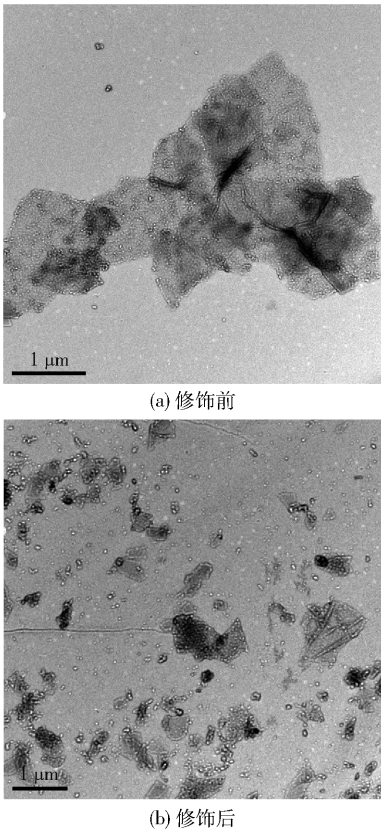


图 1 PEG 修饰前后样品的 TEM 图片
Fig. 1 TEM images before and after PEGylation

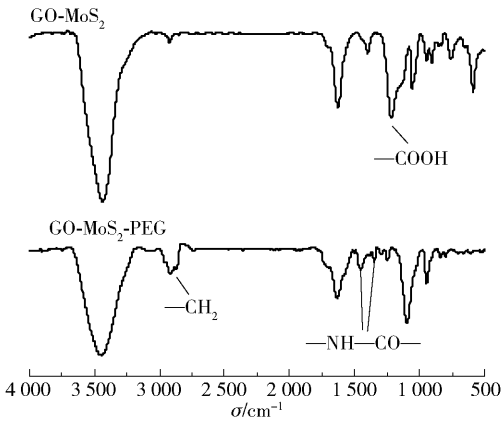


图 2 6arm-PEG_{15k}-NH₂ 修饰前后样品的红外光谱图
Fig. 2 FT-IR spectra of GO-MoS₂ before and after coating with 6arm-PEG_{15k}-NH₂

在,极少量以 MoO₃ 的形式存在^[25]。

为了明确所制备的纳米复合材料载体中 PEG 的接枝量,采用热失重方法对样品进行分析。图 4 中,低于 100 $^{\circ}\text{C}$ 时损失的质量为样品所吸收的水分,200 $^{\circ}\text{C}$ 左右为样品主要的质量损失(GO 含氧官能团分解),而 250~400 $^{\circ}\text{C}$ 为 PEG 的热失重^[26-27]。从图 4(b)可以看出,由于 PEG 在温度上升的过程中

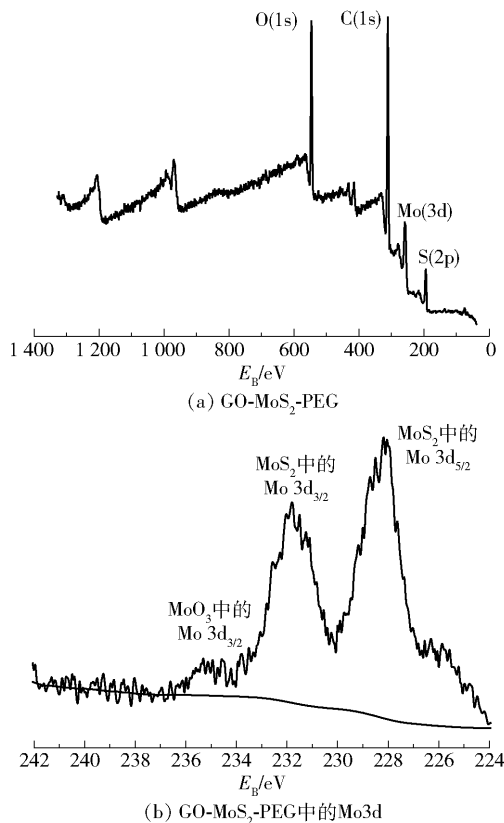


图3 GO-MoS₂-PEG 和 GO-MoS₂-PEG 中的 Mo3d 的 XPS 谱图

Fig. 3 XPS spectrum of GO-MoS₂-PEG and Mo3d XPS spectrum in GO-MoS₂-PEG

会分解,在低于 400 °C 时,GO-MoS₂-PEG 比 GO-MoS₂ 的失重速率稍快,400 °C 之后 GO-MoS₂ 和 GO-MoS₂-PEG 的失重趋势基本一致(MoS₂ 在 450 °C 时开始升华)。根据 800 °C 时的质量损失比例的差值可以估算出样品上接枝的 PEG 的质量分数约为 6.8%。

2.2 GO-MoS₂-PEG 的药物负载与释放性能

图 5(a) 为不同 pH 条件下纳米复合材料的药物负载率曲线,可以看出;碱性条件(pH 8.0)更易于 DOX 负载(负载率为 81.55%);而在同等条件下,DOX 在 GO-PEG 上的负载率仅为 69.08%,低于 GO-MoS₂-PEG 组。这可能是由于在 pH 8.0 时,游离 DOX 表面带负电^[22],本文制备的纳米复合材料 GO-MoS₂-PEG 表面带正电(经 Zeta 电位仪测得其表面电位为 23.6 mV,而 GO 表面电位为 -47.7 mV),使得 DOX 可能由于静电力作用更容易负载到 GO-MoS₂-PEG 上。

图 5(b) 则为不同 pH 条件下两种载药复合物

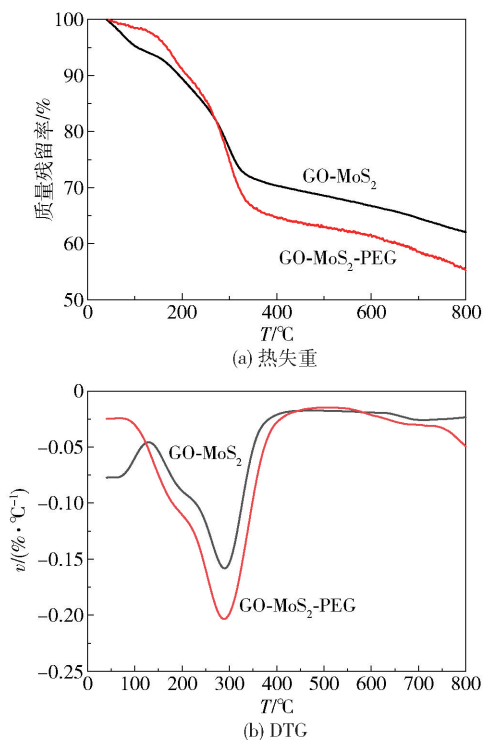


图4 样品的 TGA 热失重曲线和 DTG 曲线

Fig. 4 TGA and DTG curves of GO-MoS₂ and GO-MoS₂-PEG

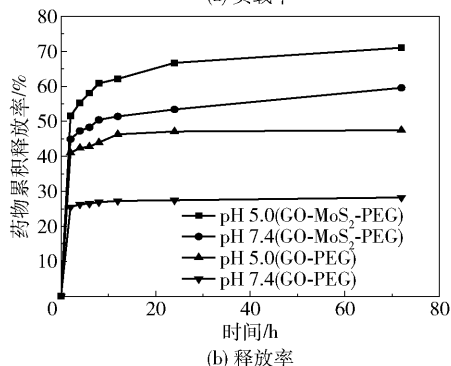
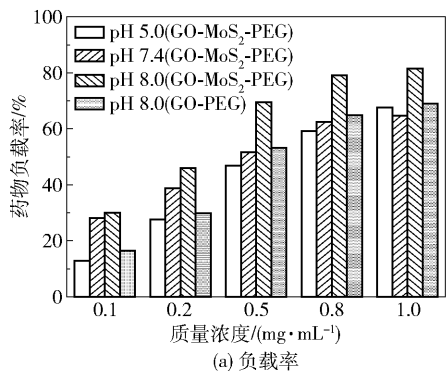


图5 不同 pH 下 GO-MoS₂-PEG 及 GO-PEG 的药物负载率和释放率曲线

Fig. 5 Drug loadings and release efficiencies of drug carriers at various pH values

(GO-MoS₂-PEG 和 GO-PEG) 的药物释放率曲线。在 pH 5.0 条件下, DOX 的累积释放量明显高于 pH 7.4 条件下的释放量。这是由于 DOX 在酸性条件下(pH 5.0)表面带正电,更容易从载体上释放。GO-MoS₂-PEG 在 pH 5.5 和 7.4 条件下 24 h 时的药物释放率分别为 66.7% 和 53.4%, 而 GO-PEG 在 pH 5.0 和 7.4 条件下 24 h 时的释放率仅为 47.1% 和 27.4%, 说明 GO-MoS₂-PEG 能够更有效地释放药物。

图 6 为 pH 5.0 时,不同近红外(NIR)激光功率下 GO-MoS₂-PEG 和 GO-PEG 的药物释放率曲线。可以看出,药物释放率随着激光功率的增大而增大,在 1.8 W/cm² 时达到最大,此时 GO-MoS₂-PEG 和 GO-PEG 的药物释放率分别达 78.03% 和 59.07%, 均大于无激光时的 62.06% 和 47.47%。因此,可以说明所采用的 NIR 激光有促进 DOX 从药物载体上释放的作用,这可能是由于对体系施加的近红外光的一部分光能被两种材料转化为了热能,使得负载的 DOX 较为不稳定而从载体上释放出来。

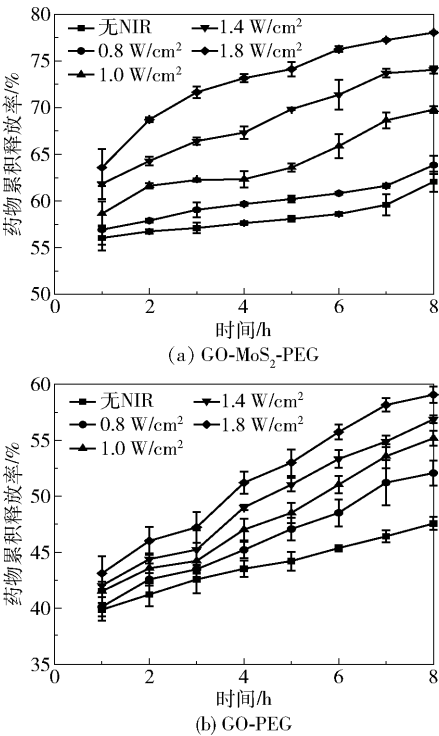


图 6 不同功率下 GO-MoS₂-PEG 和 GO-PEG 的药物释放率曲线

Fig.6 Drug release efficiencies of drug carriers GO-MoS₂-PEG and GO-PEG under various NIR powers

2.3 GO-MoS₂-PEG 的细胞毒性

采用未载药的复合材料 GO-MoS₂-PEG 和 GO-

PEG 进行细胞毒性实验。从图 7(a) 来看,无激光条件下,GO-MoS₂-PEG 和 GO-PEG 对 HeLa 细胞均没有明显的细胞毒性,相对细胞存活率均高于 90%,说明所制备的复合材料具有良好的生物相容性。在 NIR 功率为 2.0 W/cm² 时(图 7(b)),GO-PEG 实验组仍没有明显的细胞毒性,而浓度高于 50 μg/mL 的 GO-MoS₂-PEG 实验组则有明显细胞毒性,相对细胞存活率约为 30%。出现这种相对细胞存活率骤降现象的原因是体系温度的升高。从 50 μg/mL 的 GO-MoS₂-PEG 溶液的升温曲线(图 8(a))可以看出,经功率为 2.0 W/cm² 的 NIR 照射 10 min 后,体系温度由 30.9 °C 升高到了 50.5 °C (ΔT = 19.2 °C)。由于癌细胞对高温的耐受能力较差,会因为高温使结构遭到破坏,进而解体死亡,达到光热治疗的目的。而图 8(b) 中,相同条件下的 GO-PEG 实验组体系温度仅从 30.9 °C 升高到 40.8 °C (ΔT = 9.9 °C),不及光热治疗的阈值温度(42 °C),无法达到有效的光热治疗的目的。

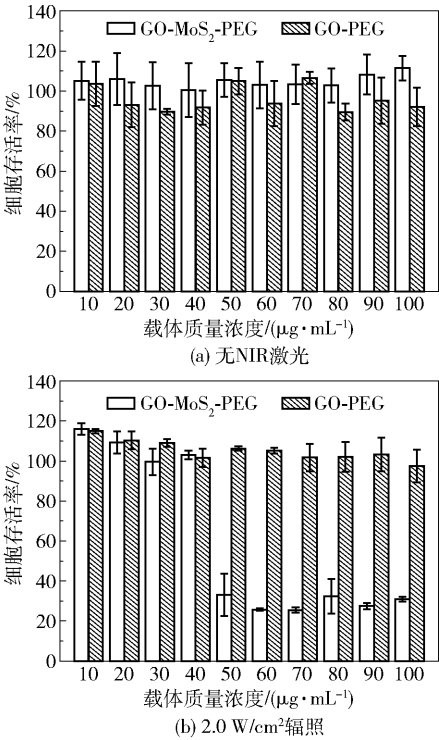


图 7 无 NIR 激光和 2.0 W/cm² 辐照下不同浓度载体的细胞毒性

Fig. 7 The toxicity of drug carriers at various concentrations under no NIR and 2.0 W/cm² of NIR

2.4 GO-MoS₂-PEG 和 HeLa 细胞的相互作用

图 9 为 DOX 和 DOX-GO-MoS₂-PEG 在无 NIR 激光和 NIR 激光功率为 2.0 W/cm² 条件下的荧光共

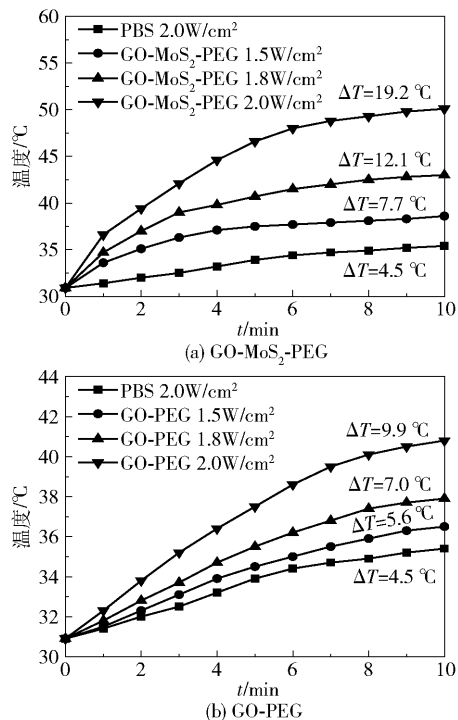


图8 不同功率下 GO-MoS₂-PEG 和 GO-PEG 的升温曲线

Fig. 8 The temperature rise curves of GO-MoS₂-PEG and GO-PEG under various NIR powers

聚焦照片。Merge 1 为 DAPI 和 DOX 的荧光照片叠加图, Merge 2 为在 Merge1 基础上叠加明场照片后的照片。在游离 DOX 的实验组中, Merge 1 一栏中仅有少量红蓝重叠的现象, 说明 DOX 仅进入了少部分细胞的细胞核中, 而 Merge 2 中大部分为蓝色圆点外围绕着一圈红色, 说明药物仅进入到 HeLa 细胞的细胞质中, 无法发挥应有的药效; 在无 NIR 激光参与的 DOX-GO-MoS₂-PEG 实验组中, 可以观测到 Merge 1 中的红蓝荧光的重叠现象, 说明 DOX 成功进入了细胞核, 但同时也有药物仅进入细胞质的情况, 从叠加了明场照片的 Merge 2 中可以更为清晰地观测到这种现象, 其与游离 DOX 实验组情况类似, 而在细胞质中的 DOX 无法抑制 DNA 的转录从而杀死 HeLa 细胞。在有 NIR 激光参与的游离 DOX 实验组中, 上述现象仍然存在, 药物仅存在于 HeLa 细胞的细胞质, 说明 NIR 激光并无促进 DOX 进入 HeLa 细胞细胞核的作用; 而在有 NIR 激光参与的 DOX-GO-MoS₂-PEG 实验组中, 情况则相反, 视野中全部细胞均有红蓝荧光的重叠, 即所有 HeLa 细胞的细胞核中均有 DOX 进入并发挥作用。与有 NIR 激光参与的游离 DOX 实验组对比, 说明 NIR 能够促进 DOX-GO-MoS₂-PEG 上负载的 DOX 进入 HeLa 细

胞的细胞核并发挥作用。

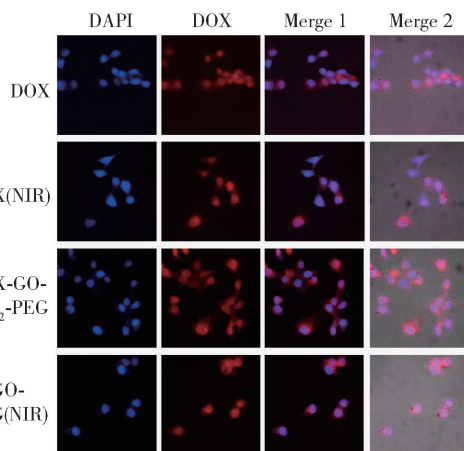


图9 DOX 和 DOX-GO-MoS₂-PEG 在无 NIR 激光以及激光功率为 2.0 W/cm² 时的染核实验照片

Fig. 9 DAPI pictures of DOX and DOX-GO-MoS₂-PEG without NIR and under NIR power of 2.0 W/cm²

3 结论

本文制备了一种 PEG 接枝量为 6.8% 的 GO-MoS₂-PEG 复合物, 其生物相容性良好, 具有明显的光热转换的特性; 质量浓度为 50 μg/mL 的纳米复合材料在功率为 2.0 W/cm² 的 808 nm 激光下照射 10 min, 其温度可升至 50.5 °C, 相对细胞存活率仅为 30% 左右, 可对癌细胞起到有效的杀灭作用。

参考文献:

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2011, 61(2): 69-90.
 - [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2015, 65(2): 87-108.
 - [3] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2018, 68(6): 394-424.
 - [4] 孔祥权, 严刚, 邝森, 等. 还原氧化石墨烯-硫化铜纳米复合材料的制备及在癌症热疗中的应用 [J]. 高等学校化学学报, 2016, 37(1): 1-6.
- KONG X Q, YAN G, KUANG M, et al. Preparation of reduced graphene oxide-copper sulfide composite as efficient photothermal agents for ablation of cancer [J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2016, 37(1):

- 1-6. (in Chinese)
- [5] YANG K, ZHANG S, ZHANG G X, et al. Graphene in mice: ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy[J]. *Nano Letters*, 2010, 10(9): 3318-3323.
- [6] MUKHERJEE S, CHOWDHURY D, KOTCHERLAKOTA R, et al. Potential theranostics application of bio-synthesized silver nanoparticles (4-in-1 system)[J]. *Theranostics*, 2014, 4(3): 316-335.
- [7] FALES A M, YUAN H, VO-DINH T. Silica-coated gold nanostars for combined surface-enhanced Raman scattering (SERS) detection and singlet-oxygen generation: a potential nanoplatform for theranostics[J]. *Langmuir*, 2011, 27(19): 12186-12190.
- [8] HUANG P, BAO L, ZHANG C L, et al. Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(36): 9796-9809.
- [9] AKHAVAN O, GHADERI E. Graphene nanomesh promises extremely efficient in vivo photothermal therapy[J]. *Small*, 2013, 9(21): 3593-3601.
- [10] DAS M, DATIR S R, SINGH R P, et al. Augmented anticancer activity of a targeted, intracellularly activatable, theranostic nanomedicine based on fluorescent and radiolabeled, methotrexate-folic acid-multiwalled carbon nanotube conjugate[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2013, 10(7): 2543-2557.
- [11] MARKOVIC Z M, HARHAJI-TRAJKOVIC L M, TODOROVIC-MARKOVIC B M, et al. In vitro comparison of the photothermal anticancer activity of graphene nanoparticles and carbon nanotubes[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(4): 1121-1129.
- [12] SUN X M, LIU Z, WELSHER K, et al. Nano-graphene oxide for cellular imaging and drug delivery[J]. *Nano Research*, 2008, 1(3): 203-212.
- [13] HAN J Y, XIA H P, WU Y F, et al. Single-layer MoS₂ nanosheet grafted upconversion nanoparticles for near-infrared fluorescence imaging-guided deep tissue cancer phototherapy[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(15): 7861-7865.
- [14] LI Y B, BAI X L, XU M M, et al. Photothermo-responsive Cu₇S₄@ polymer nanocarriers with small sizes and high efficiency for controlled chemo/photothermo therapy[J]. *Science China Materials*, 2016, 59(4): 254-264.
- [15] LIU T, SHI S X, LIANG C, et al. Iron oxide decorated MoS₂ nanosheets with double PEGylation for chelator-free radiolabeling and multimodal imaging guided photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(1): 950-960.
- [16] CHEN J Q, LIU C B, ZENG G, et al. Indocyanine green loaded reduced graphene oxide for in vivo photoacoustic/fluorescence dual-modality tumor imaging[J]. *Nanoscale Research Letters*, 2016, 11(1): 85.
- [17] CHEN Q, WANG X, WANG C, et al. Drug-induced self-assembly of modified albumins as nano-theranostics for tumor-targeted combination therapy[J]. *ACS Nano*, 2015, 9(5): 5223-5233.
- [18] MD SHARKER S M, LEE J E, KIM S H, et al. pH triggered in vivo photothermal therapy and fluorescence nanoplatform of cancer based on responsive polymer-indocyanine green integrated reduced graphene oxide[J]. *Biomaterials*, 2015, 61: 229-238.
- [19] ZHANG C, LU T, TAO J G, et al. Co-delivery of paclitaxel and indocyanine green by PEGylated graphene oxide: a potential integrated nanoplatform for tumor theranostics[J]. *RSC Advances*, 2016, 6(19): 15460-15468.
- [20] ZHENG M B, ZHAO P F, LUO Z Y, et al. Robust ICG theranostic nanoparticles for folate targeted cancer imaging and highly effective photothermal therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2014, 6(9): 6709-6716.
- [21] YANG K, FENG L Z, HONG H, et al. Preparation and functionalization of graphene nanocomposites for biomedical applications[J]. *Nature Protocols*, 2013, 8(12): 2392-2403.
- [22] YIN W Y, YAN L, YU J, et al. High-throughput synthesis of single-layer MoS₂ nanosheets as a near-infrared photothermal-triggered drug delivery for effective cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(7): 6922-6933.
- [23] HUANG B, WANG D L, WANG G, et al. Enhancing the colloidal stability and surface functionality of molybdenum disulfide (MoS₂) nanosheets with hyperbranched polyglycerol for photothermal therapy[J]. *Journal of Colloid & Interface Science*, 2017, 508: 214-221.
- [24] WANG S G, LI K, CHEN Y, et al. Biocompatible PEGylated MoS₂ nanosheets: controllable bottom-up synthesis and highly efficient photothermal regression of tumor[J]. *Biomaterials*, 2015, 39: 206-217.
- [25] TANG Y P, WU D Q, MAI Y Y, et al. A two-dimensional hybrid with molybdenum disulfide nanocrystals strongly coupled on nitrogen-enriched graphene via mild temperature pyrolysis for high performance lithium storage[J]. *Nanoscale*, 2014, 6(24): 14679-14685.

- [26] STANKOVICH S, DIKIN D A, PINER R D, et al. Synthesis of graphene-based nanosheets via chemical reduction of exfoliated graphite oxide[J]. Carbon, 2007, 45 (7): 1558–1565.
- [27] 徐国强, 徐鹏武, 施冬健, 等. PEG 接枝氧化石墨烯的制备与细胞成像[J]. 无机化学学报, 2014, 30 (9): 1994–1999.
- XU G Q, XU P W, SHI D J, et al. Preparation and cellular imaging of PEG grafted graphene oxide[J]. Chinese Journal of Inorganic Chemistry, 2014, 30 (9): 1994–1999. (in Chinese)

Construction and application of graphene oxide–MoS₂ as a nanocarrier for photothermal therapy

LIN SuXuan LU BoTing LE Yuan *

(State Key Laboratory of Organic-Inorganic Composites, College of Chemical Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: MoS₂ nanosheets were grown on a graphene oxide (GO) surface by a hydrothermal method and the resulting composite was grafted with polyethylene glycol (PEG) to improve its biocompatibility. The GO–MoS₂ composite was characterized by FT-IR, TEM, and XPS. The cytotoxicity and cellular uptake of the composite and drug-loaded complex were investigated by using microplate readers and fluorescence confocal microscopy. The results show that the prepared composite nanomaterials have higher drug loading and release efficiencies than GO, as well as a promising photothermal conversion performance. The material therefore has the potential to be part of photothermal therapy.

Key words: graphene oxide; GO–MoS₂; photothermal therapy; nanocarrier

(责任编辑:吴万玲)